

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1970

T H E S E

829
N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Michèle EYNARD-MACHET

Ancienne externe des Hôpitaux de Paris
née le 23 décembre 1941 à Moutiers (Savoie)

Présentée et soutenue publiquement le

19

LA GRANULOMATOSE DE WEGENER
REMARQUES CLINIQUES, ANATOMIQUES ET PATHOGENIQUES
A PROPOS D'UNE OBSERVATION PERSONNELLE

Professeur Maurice DEPARIS : Président

Présentée et soutenue publiquement
le

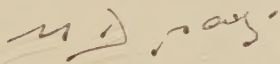
par Michèle EYNARD MACHET
Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris
née le 23 Décembre 1941 à MOUTIERS (Savoie)

sur

LA GRANULOMATOSE DE WEGENER
Remarques cliniques, anatomiques et pathogéniques à propos d'une observation
personnelle

Le Président du Jury de Thèse

Le Doyen Honoraire de la Faculté
de Médecine de PARIS



Le Recteur de l'Académie.



CETTE THESE EST DEDIEE A :

A la mémoire de ma mère

A mon père

à qui je dois tant,

que ce travail soit un témoignage de ma
reconnaissance et de ma profonde affection.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

A mon fiancé,

"Tu parus dans ma vie, et tu vins dans mon coeur ..."

A ma soeur,

qui m'a aidé dans l'élaboration de ce travail,

avec toute mon affection

A mes frères, à ma belle-soeur,

A Lydie, Valérie et Olivier

avec toute ma tendresse.

A toute ma famille et belle famille

A Monsieur le Professeur DEPARIS

qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence
de cette thèse,

Qu'il veuille bien trouver lui l'expression de
notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé MANZUANI

qui a bien voulu me confier ce travail
qu'il a dirigé avec bienveillance,

qu'il me permette de lui témoigner ma gratitude
et ma profonde reconnaissance.

A tous mes maîtres d'externat

Monsieur le Professeur MERCADIER

Monsieur le Professeur SICARD

Monsieur le Professeur LEBEAU

Monsieur le Professeur DEROT

Monsieur le Professeur BOUSSER

Monsieur le Professeur LIEVRE

Monsieur le Professeur ROBEY

avec l'expression de notre profonde gratitude
pour l'enseignement qu'ils nous ont donné.

A Messieurs les Membres du Jury de Thèse.

A mes amis.

A tous ceux qui ont contribué à la réalisation
matérielle de cette thèse.

INTRODUCTION

Les différents faits anatomo-cliniques que VEGENER a su réunir dans un cadre unique, posent encore bien des problèmes au clinicien, à l'anatomo pathologiste, au thérapeute. En dépit d'une individualité clinique assez typique, on se demande encore si la granulomatose de VEGENER mérite bien son autonomie, et sa place dans un cadre nosologique précis reste encore discutée.

Il s'agit d'une maladie de système relativement rare, mais qui ne peut plus être considérée comme une curiosité. L'évolution peut en être aiguë ou chronique, mais la survie moyenne n'est encore que de 12 mois.

La plupart des observations ont été rapportées par des auteurs anglo-saxons et à l'heure actuelle, on estime que leur nombre avoisine 200.

GODMANN et CHURG (1954) et WALTON (1958) ont défini l'affection par trois lésions histologiques constantes. Cette triade est caractéristique :

- granulomatose nécrosante touchant l'ensemble des voies respiratoires.
- pneumonite microscopique généralisée, touchant à la fois artères et veines, et presque toujours présente dans les poumons.
- glomérulite focale nécrosante.

Sur le plan clinique, l'évolution est marquée d'accidents successifs tels que :

- sinusite persistante avec suppuration rhino-pharyngée sévère.
- atteinte broncho-pulmonaire
- artérite vasculaire généralisée, responsable d'une symptomatologie très riche et polymorphe.
- insuffisance rénale terminale .

Les caractères pathologiques de base commune à ces diverses localisations sont d'ordre aréomique. Il s'agit de lésions granulomateuses qui évoluent vers la nécrose à tous les niveaux de l'arbre respiratoire, tandis que se généralise l'angéite néfrotisante et que se constitue une glomérulite focale.

Les lésions ainsi créées peuvent donc toucher de nombreux organes. Elles rappellent celles qui sont provoquées par une réaction allergique et sont sans spécificité réelle, ce qui fait discuter la parenté de la maladie avec les granulomatoses allergiques, les maladies d'hypersensibilisation et les maladies du collagène. Mais aussi, antécédent d'allergie, aucune manifestation d'hypersensibilité n'ont jamais pu être constatées, comportant de façon paradoxale les signes cliniques et l'aspect histopathologique.

Cependant, la localisation préférentielle du processus pathologique au niveau des voies respiratoires, puis des reins, tend à séparer la maladie de WEGENER des autres affections et à lui conférer une autonomie indiscutable.

En raison de ces analogies avec les collagénoses et les maladies d'hypersensibilisation, la maladie pose encore de nombreux problèmes de diagnostic. L'étiologie et la pathogénie demeurent obscures. De ce fait, le traitement n'est encore que symptomatique, et si des succès ont été rapportés, elles paraissent le fait de ses privilèges.

Nous rappellerons les principales données concernant la granulomatoses de WEGENER. A l'occasion d'une observation personnelle que le Professeur LÉVY a

fait l'honneur de nous honorer et à qui nous tenons à
exprimer notre très vive et très respectueuse gratitude.

Après un rapide historique qui rappellera
l'essentiel des travaux consacrés à l'affection, nous
rapportons cette observation qui illustrera la table
anatomo-clinique de la maladie. Puis, après quelques
généralités, nous verrons les nombreux aspects cliniques,
parfois temporels, les données physiologiques et surtout
anatomo-pathologiques. Nous étudierons ensuite les éléments
de diagnostic différentiel ; une discussion des hypothèses
étiopathogéniques avec essai de situation nosologique
y fera suite. Enfin, nous résumons les différents théra-
peutiques proposées pour certaines, à l'heure actuelle,
laissent espérer des rémissions valables.

Le rapproche des formes respiratoires de la PAN. En 1955, CHATILLON et HUTTENAUER à l'âge de 7 ans personnellement, décrivent "l'angéite de WEGENER" avec STUMPF et collaborateurs, l'année suivante, à propos d'une nouvelle observation, observent les caractères classiques de l'aire évocant le syndrome parmi les collagénoses.

En 1957, PLUMMER, ANGEL et SHAW décrivent un cas de granulome vasculaire avec F.A.E., à rattacher à la triade de WEGENER.

Puis GALY et DUMAREST indiquent les parentés entre les manifestations pulmonaires de la PAN et du syndrome de WEGENER. FERRIER apporte au IV^e Congrès d'O.R.L. un cas de "granulome rhinogène".

En 1958, AUBIN et DUPERRAT, en collaboration avec BRUNER publient une nouvelle observation très étudiée. L'asthénique HILTON fait une analyse très complète basée sur l'étude rétrospective de 56 cas, dans un ouvrage qu'il intitule "granulome à cellules géantes de l'aire respiratoire". Toujours en 1958, DE DIXEN apporte à son tour 25 nouveaux cas qu'il rassemble parmi les travaux relatant à toutes les spécialités. Dès lors, le syndrome est largement mieux reconnu, et les observations se multipliant avec les publications en 1958, de TURT (2 cas), LEBRON (4 cas), CHAM, CHOMY, et en 1959, de AVIER, JONSSON et DAUCHTRY.

En 1960, Mc DONALD et EDWARDS reprennent l'étude systémique et pathologique de la maladie. Avec la même année, KIRN et HARRISCOU étudient certaines complications oculaires particulières, tandis que BOUMLOVITCH et WILSON rapportent une forme fulminante. WILSON-MATTHEW décrit une forme "basse" avec absence de lésion naso-sinusienne dominante, qu'il intitule "Maladie de WEGENER décapitée".

En 1962, KINNEY apporte à son tour deux exemples nouveaux: AUBERT et LEBLANC font état d'un traitement à base d'agents alkylants, l'année suivante, KUSS et MALLER rapportant l'observation d'une très longue survie, tandis que SCHILMAN publie 8 observations avec rémissions importantes sous fortes doses de corticoïdes.

FEIGL (1966) fait part d'un cas chez une fillette de 15 ans. Toujours en 1966, Mc IVAINIE rapporte 3 cas traités par chlorambucil. Ses observations sont analysées par CASHINGTON et LEBSON qui font le point sur les formes limitées à l'arbre respiratoire.

En 1967, ce sont encore les observations de GRIMAUD et de DUPERRAT.

Par la suite, les recherches sont surtout consacrées à l'étude du traitement. MOURONCIE rapporte des cas traités par THURAN ; HOLLANDER et HANNING font une revue de 26 cas traités par corticoïdes et discutent de l'association d'agents alkylants.

En 1968, HORTON décrit l'évolution de 2 malades traités par une association de corticoïdes et d'Immun. KAPLAN emploie une association d'anti-métabolites chez 2 de ses patients.

LILIEQUIST rapporte 1 Cas avec complications neurologiques et LEBSON, DUBREUIL et NOUVY décrivent une forme respiratoire pure de la maladie.

On voit donc que depuis la description princeps, l'affection n'a pas perdu de son intérêt et continue à susciter de nombreuses études. La discussion reste vive et se vit concerner la nature exacte du syndrome et surtout à identifier et surtout à isoler parmi les réactions vasculaires généralisées ou systématisées.

A l'heure actuelle, on se penche surtout sur le problème du traitement de cette maladie qui reste encore d'un pronostic sévère.

NOMENCLATURE

Jusqu'à une certaine époque, il est évident qu'il n'y a eu aucune uniformité dans la terminologie.

Des affections qui ont présenté tous les symptômes de la granulomatose de WEINBERG ont été désignées comme suit :

- granulome idiopathique mortel
- granulome malin
- granulome rhinogène (terme originel de la maladie)
- syndrome poumon-rein de la PAN
- granulome à cellules géantes (WALTON)
- granulomatose nécrosante avec angéite
- PAN atypique avec granulome rhinogène
- granulomatose pathergique (FIENBERG)
- granulomatose allergique (STRAUSS-CHURG et ZIECK)
- granulomatose nécrosante aseptique (FELSON et BRAUNSTEIN)

Comme FAHEY et COLL. (1954) l'ont remarqué, la granulomatose de WEINBERG ressemble, à priori, à la fois sur le plan clinique et pathologique, à plusieurs autres maladies peu communes.

Cette étroite ressemblance a conduit à certaines

KINGSTON en 1947, ROSS et SPENCE en 1957 reconnaissent leurs cas comme des variétés particulières de WAW, tandis que d'autres auteurs notent la similitude des lésions locales de la maladie de WEINER avec celles du granulome malin du nez (MOORE et KARL en 1951 - EATON 1954).

STRAUSS, CHURG et ZEEK ont décrit 12 cas qui ressemblent de façon frappante au syndrome de WEINER et qu'ils ont groupés sous le nom de "granulomatoses allergiques".

PIENBERG, lui, (1955) fut impressionné par l'identité des faits observés avec le syndrome de LÖWENSTEIN et la granulomatoses allergiques et proposa de les grouper sous le nom de "granulomatoses pathergiques". Il pense que les dénominations ci-dessus sont identiques et ne diffèrent que par le degré des lésions : il admet de les diviser en variétés disséminées et localisées. La granulomatoses de WEINER serait considérée comme une variété diffuse, tandis que le granulome idiopathique malin, le granulome éosinophile des poumons, répondraient à la variété locale de la granulomatoses pathergiques. BRAUNSTEIN et FLECH ont reçu 5 cas rapportés à l'origine par CHURG et JACOBSON et ont suggéré de les appeler "granulomatoses névroses allergiques". Ils ont approuvé également la conception de PIENBERG de séparer ces granulomes en variétés locales et disséminées.

- Electrophorèse :

Protides totaux : 65 g

Albumine : 36 %

α_1 globuline : 9,6 %

α_2 " 19,8 %

β " 22,4 %

- Recherche de BK dans l'expectoration : négative
- Recherche de cellules LE négative
- Antistreptolysines : 250 U
- Test au latex + au I/160e
- Waller Rose + au I/64e
- Culture du prélèvement des bulles négative
- Hémocultures : négatives.

Un traitement antibiotique (Pénicilline 30 M et Solnicol 2 g) est institué, et n'entraîne pas d'amélioration du syndrome infectieux ; Les éléments bulleux, les arthralgies commencent cependant à régresser.

Le 10 Juin : Une matité du poumon droit apparaît et la radiographie révèle un discret épanchement pleural. Une ponction pleurale donne un liquide trouble et purulent avec 85 % de polynucléaires dont 10 % d'éosinophiles.

L'étude cytologique des sécrétions bronchiques montre un aspect de frottis classe III et l'examen histologique, des lambeaux épithéliaux à noyaux irréguliers, hyperchromatiques, suspects.

Au cours de la bronchoscopie qui est effectuée le 12 Juin (Dr BOUCCU) on constate le reflux de nombreuses sécrétions muco purulentes avec caillots sanguins. La face postérieure de la muqueuse présente une importante hémorragie avec, au niveau de l'apex trachéal, un bourgeon tumoral qui est prélevé et dont l'histologie est suspecte de néoplasie mais on ne peut en conclure l'affirmer.

Un Electro-encéphalogramme montre un tracé irritatif, sans ralentissement important, et sans signes en foyer.

L'équilibre acide-base évolue vers une acidose mixte, partiellement corrigé par le Tham (PCO₂ à 68 mm Hg). Le malade est alors intubé, puis trachéotomisé le lendemain, et mis sous ventilation artificielle. (on remarque des ulcérations laryngées au moment de l'intubation).

L'importance de l'hypoxie est constante durant toute l'hospitalisation et n'est pas corrigée par la ventilation artificielle. Deux épisodes d'œdème subaigu du poumon nécessitent deux saignées de 400 et 500 cc. Les tentatives de diurèse par le mannitol échouent. Une azotémie progressivement croissante (aux environs de 2,5 g/l) une hypocalcémie (1,5 g/l) font envisager le problème d'une éventuelle épuration extra-rénale. L'existence d'une opacité droite sur la radio du bassin, faisant suspecter un calcul urétéral, bloqué dans le plexus, conduit à une arthroscopie qui n'est pas concluante. Les autres examens donnent les résultats suivants :

- Hématocrite 22 % - Albuminurie 0,18 g/24 h
- Volume sanguin 5,9 l (volume globulaire 1,13 l
Volume plasmatique 4,77 l)
- Amylasémie 25 U (Nl < 140 U)
- Hémostase normale
- Protides totaux 53 g/l
- Electrophorèse : Albumine 47 %

α_1 Globuline 3% α_2 : 9% - β : 10% - γ : 31%

Une biopsie d'un élément cutané ne montre que des lésions de névrite épidermique. L'examen histologique en particulier ne révèle pas d'ulcération nasale ; Le fond d'oeil ne montre pas d'anomalie. Les troubles de la conscience, de l'hydratation et surtout le syndrome hémorragique dominent alors la phase terminale de la maladie. Le malade sombre dans le coma et meurt le 27 juin 1959 dans un collapsus en raison d'une hémorragie digestive, soit à peine deux mois après le début de sa maladie.

- Langue : l'ulcération à son fond recouvert par de la nécrose et par un goniatome inflammatoire à son contact. lésion vasculaire à son contact.
- La Peau prélevée est normale
- Muscles : présence de lésions intenses de myosite interstitielle sous forme par de l'œdème et par des infiltrats inflammatoires à polymorphisme. On trouve aussi les lésions régionales des fibres musculaires, dans certains d'entre eux souvent d'infiltrats inflammatoires.
- Foie : présence d'une stase discrète et de quelques infiltrats inflammatoires des espaces portes.
- Péricard : présence de lésions de péricardite fibrineuse ne montrant au début d'organisation fibrineuse dans la profondeur.
- Myocarde : normal - pas de lésion artérielle
- Surrénales : normales
- Gonade de Testis : lésions inflammatoires minimes.
- AU TOTAL, l'association de lésions des voies aériennes supérieures, pulmonaires, gastro-intestinales, rénales et cutanées permet de penser qu'il s'agit d'une maladie de WEGENER.

COMMENTAIRES DE L'OBSERVATION

- 1 - Le diagnostic clinique a été posé par la coexistence de :
 - 1°) lésions des voies aériennes supérieures (otites, rhinopharyngites extensives - épistaxis - antécédents de sinusite et d'infection dentaire)
 - 2°) lésions pulmonaires : hémoptysse - pneumonie bilatérale
 - 3°) lésions rénales : azotémie - albuminurie - hématurie.
 - 4°) lésions cutanées : purpura bulleux hémorragique, nodules sous cutanés.

5°) manifestations musculaires et articulaires d'allure inflammatoire.

6°) manifestations digestives : hémorragie gastro-intestinale et melaena.

7°) syndrome biologique

augmentation de la vitesse de sédimentation

anémie normochrome

hyperleucocytose avec polynucléose

augmentation des $\alpha 2$ et γ globulines.

L'examen anatomo-pathologique a confirmé ce diagnostic en révélant des lésions de vascularite nécrosante surtout au niveau des reins et des poumons.

B - Il faut noter :

1°) la rapidité de l'évolution : 2 mois

2°) la diversité des organes atteints

3°) la diversité des signes d'origine des voies aériennes supérieures par rapport à l'importance du syndrome fébrile et hémorragique, qui ont très vite dominé et ont été responsables de l'évolution rapidement fatale.

4°) le fait que l'évolution a été très rapide.

GENERALITES

Jusqu'à présent, plus d'une centaine de cas ont été rapportés (1967 NIELSEN : 138 cas) au moins sous ce nom, mais il est évident qu'un certain nombre en ont été exclus, à cause de l'absence de l'ensemble des critères (SIEBOMUND 1936 - MOORE 1951 - ROJAS 1952 - ALEXANDER 1954 PATERSON 1956 ...) et ont été décrits dans la littérature sous d'autres noms (PAN, granulome malin médic facial ...). En 1950, HOWEL et FRIEDMAN découvrent dans la littérature un certain nombre de cas figurant sous le nom de PAN, avec dans les antécédents une infection chronique des sinus. De même, en 1957, ROSE et SPENCER étudièrent 104 cas de PAN, dont un au moins, associé à un granulome des voies aériennes supérieures, était un cas manifeste de granulomatose de WEGENER. Aussi, la trentaine de cas dénombrée en 1955 par CAMBIER ne répond elle pas au nombre réel des cas publiés. La preuve du caractère non exceptionnel de ce syndrome et de sa méconnaissance fréquente, est fournie par exemple, par la publication de FAHEY et Coll, qui à eux seuls, réunissent 7 cas nouveaux.

En 1958, WALTON collige 56 cas dans la littérature, et quelques mois plus tard, grâce à DE OREO qui ajoute 18 observations à la série précédente, 84 cas sont réunis. Ensuite, les estimations à ce sujet sont très divergentes : en 1959, BLATT évalue à 112 le nombre d'observations, alors que 4 ans plus tard, EVANS et HALLEY ne font part que de 60 cas, et la même année, DRACHMAN ne recense que 104 observations.

Quoiqu'il en soit, à l'heure actuelle, la maladie étant plus facilement reconnue, le nombre d'exemples rapportés augmente rapidement, et les publications se multiplient très vite, il devient difficile d'en dénombrer le chiffre exact, mais il est probable qu'il avoisine 200 (ALLEN)

Quant au "WEGENER décapité" il existe actuellement une dizaine d'observations publiées. Mais là aussi, le diagnostic étant encore plus difficile, il est très possible que certains cas rapportés à l'autre collagénose, trouvent en réalité leur place dans ce cadre.

LE PRONOSTIC de la maladie est encore très sombre et s'il existe dans la littérature quelques cas privilégiés où l'évolution a pu s'étendre sur plusieurs années, on s'aperçoit que généralement l'évolution moyenne ne dépasse pas un an.

En 1939, WATSON note une survie moyenne de 5 mois et la mort de 81 % des patients moins d'un an après le diagnostic. Dix ans plus tard, HOLLANDER et BARNINO ne font état que d'une survie moyenne de 12 mois 1/2 malgré un traitement corticothérapique et encore plus de 90 % meurent 2 ans après le diagnostic.

En 1960, SODILOVITCH décrit une forme fulminante de la maladie, emportant le malade en 20 jours. Tandis qu'en 1965, DUPERLAT et LOUVIER rapportent à l'inverse ce qui semble être une des plus longues survies observées à ce jour, avec étude nécropsique (7 ans)

Actuellement, avec les traitements immuno-suppresseurs, on a pu parfois observer une stabilisation apparente, mais le recul n'est pas encore suffisamment pour permettre de juger de l'efficacité de ces drogues à long terme.

LE DIAGNOSTIC en est encore difficile, car malgré son tableau clinique assez tranché, la diversité des symptômes demeure encore déconcertante.

Pendant longtemps, il a été fait seulement après l'autopsie nécropsique et même quelquefois de façon rétrospective après plusieurs années, mais actuellement, en présence de symptômes cliniques évocateurs et grâce aux examens biopsiques reconnaître la maladie n'est plus aussi malaisé.

ETUDE CLINIQUE

Dans la forme commune la plus fréquente et correspondant parfaitement à la description de MEDREX, on voit se succéder :

- un syndrome de suppuration rhino-pharyngée
- un syndrome de souffrance vasculaire généralisée avec atteinte pulmonaire
- une insuffisance rénale terminale.

1° - Les signes initiaux sont rhinopharyngés dans 2/3 des cas

Le début est habituellement insidieux et survient chez un malade en pleine santé apparente, après une phase prodromique de plusieurs mois de sinusite chronique, de rhinite suppurée, tenace, rebelle à tous les traitements (lavages, antibiotiques, drainages). Cette rhinorrhée persistante s'accompagne d'obstruction nasale, croûteuses ou par fausses membranes, de douleurs, d'épistaxis récidivantes (MEDREA).

L'examen O R L, découvre une muqueuse nasale épaissie, friable, molle et saignante, et sous les croûtes sanguinolentes et fétides, de multiples ulcérations. Les lésions nécrosantes détruisent bientôt os et cartilages sous-jacents, aboutissant souvent à la perforation de la cloison. La destruction du squelette facial provoque l'effondrement du nez qui acquiert l'aspect dit "en longnette" ou "en pelle". Ces lésions nasales et sinusiennes s'accompagnent d'anasarque, d'agénésie. Bientôt les ulcérations s'étendent vers le palais (fistule palatine) la cavité buccale, le pharynx

(entraînant dysphagie) le larynx (enrouement et toux) la trachée (provoquant parfois une fistule trachéo oesophagienne par nécrose de la trachée et des tissus oesophagiens KULIS 1965) vers l'oreille (otorrhée, surdité) et assez souvent vers l'orbite (chémose, conjonctivite, exophtalmie, diminution de l'acuité visuelle). Nous étudierons ces dernières manifestations de façon détaillée plus loin.

Les téguments recouvrent les lésions précédentes prennent un aspect inflammatoire, et bientôt peut se produire une ulcération cutanée au niveau du massif facial.

WALTON a établi un tableau sur les niveaux de l'atteinte des voies respiratoires, comme suit :

- nez et sinus	60,7 %
- bouche et pharynx	37,5 %
- langue	12,5 %
- larynx	25 %
- trachée	31,5 %
- bronches	42,6 %

A ce stade initial, l'état général est variable. Il peut être encore satisfaisant ou déjà sévèrement atteint. Une fièvre modérée est fréquente à ce stade, du fait de la surinfection des lésions.

Ainsi, l'extension de proche en proche entraîne des ulcérations multiples des voies aériennes supérieures jusqu'à la glotte et des destructions des structures médianes du visage. Tandis que progressent ces lésions, des signes de dissémination de la maladie apparaissent et l'atteinte respiratoire en est le fait dominant.

2° - L'atteinte pulmonaire

Elle est pratiquement constante (WALTON 54 sur 56 cas) et se situe diversement au cours de l'évolution.

a) parfois, les lésions sont latentes cliniquement, et c'est la radiographie pulmonaire systématique qui met en évidence l'existence d'un processus pathologique.

Au contraire, parfois, une symptomatologie pulmonaire attire l'attention. Il peut s'agir de toux chronique, avec expectoration purulente (flore mixte avec *St. aureus*), dyspnée, hémoptysie, fièvre, épilepsie d'allure paraneurique

b) l'examen clinique est le plus souvent normal et dénote de quelques râles bronchiques et parfois d'un hyperreflexisme digital.

c) la radiographie pulmonaire ne met pas en évidence d'images spécifiques. Plusieurs types d'images pulmonaires ont été observés :

- Images parenchymateuses diffuses ou prédominantes à la base.
- Dans la moitié des cas, opacités nodulaires denses, arrondies ou ovalaires, plus ou moins confluentes, mal limitées, de répartition variable, le plus souvent multiples et bilatérales (2/3 des cas) de taille variable allant de 1 cm à la moitié d'un champ pulmonaire. Elles sont souvent excavées, donnant des images cavitaires à parois épaissies avec aspect lunaire aérien (LYNCH 1964).

Selon certains auteurs (CARRINGTON et LIEBOW) les lésions prédominent dans les zones inférieures (II sur 16 cas) tandis que l'extension des segments postérieurs et apicaux du lobe supérieur n'est rare (II sur 16 cas) ce qui permettrait de les différencier avec celles de la tuberculose ; mais en fait, cette répartition des lésions est loin d'être toujours respectée.

Plus rarement, on peut observer un épanchement pleural, comme ce fut le cas chez notre malade, ou, par contre, une atélectasie.

Au total, ces aspects radiologiques assez trompeurs donnent souvent lieu à une erreur de diagnostic.

Ainsi, certains malades ont pu être traités pour tuberculose pulmonaire (TUMY et GORDON) de même, dans l'étude de 16 cas par CARRINGTON et LIEBOW, un néoplasme primitif ou secondaire fut suspecté dans 12 cas. Lorsqu'une collagénose est envisagée, la différenciation avec les images pulmonaires de la PAN est parfois difficile, mais des lésions excisées ont rarement été rapportées dans la maladie de KUSSMAUL MAIER.

- d) La bronchoscopie aide peu à l'établissement du diagnostic. Dans un ensemble de 16 cas où elle a été faite (ALLEN 1963) elle a révélé des ulcérations banales, un rétrécissement de la lumière de 4 à 12 cm des bronches sans lésion obstructive (5 cas) ou une suppression fréquente (3 cas) ; 4 endoscopies furent complètement négatives.
- e) L'examen bactériologique des sécrétions nasales ou de l'expectoration ne révèle le plus souvent qu'une flore banale de surinfection (en particulier cas de BK).
- f) Lors des biopsies ou aspirations bronchiques avec coloration de Papantécolou, les modifications sont le plus souvent de type métaplasique, et le diagnostic de carcinome est souvent soulevé. Rarement, le diagnostic correct est fait sans l'étude de la muqueuse bronchique montrant des lésions caractéristiques (BEN-DILMAN 1963). Dans notre cas, l'aspect de la muqueuse bronchique bourgeonnante et saignant au contact, ainsi que l'examen histologique des sécrétions montrant des cellules épithéliales avec noyaux irréguliers et monstrueux, firent là encore suspecter une néoplasie.
- g) Par contre, la biopsie pulmonaire semble d'un intérêt diagnostique plus grand. Réalisée dans 4 cas, elle permit de porter le diagnostic de granulomatose pulmonaire dans 3 cas, et de vascularite nécrosante dans 2 cas. Cependant, il faut noter que même dans ces conditions, le pathologiste ne fait le diagnostic exact de la maladie que dans 50 % des cas, et que souvent, il n'est fait qu'après l'examen de l'ensemble des organes à l'autopsie et même quelquefois plusieurs années plus tard en reprenant l'étude clinique et histologique d'observations antérieures (ALLEN).

Après l'atteinte des voies aériennes supérieures et des
poumons qui sont habituellement le siège des signes
cliniques, le rein est le troisième système le plus souvent
touché par le processus.

3° - L'atteinte rénale

Est constante au cours de l'évolution de la
maladie et domine le pronostic. Elle représente une cause
fréquente de mort et est rarement accessible aux thérapeu-
tiques. Elle peut se manifester précocement, quelques
semaines après le début, mais le plus souvent suit l'atteinte
pulmonaire.

a) Elle se traduit parfois par l'apparition d'une néphropathie
aiguë avec :

- oligurie pouvant aboutir à l'anurie
- albuminurie modérée
- hématurie microscopique ou plus rarement macro-
scopique
- leucocyturie
- cylindrurie granuleuse
- pyurie
- et surtout hypérazotémie croissante. L'urée
s'élève de façon progressive et la mort peut
survenir en quelques jours dans un tableau
de coma urémique.

b) Ailleurs, l'atteinte rénale passe inaperçue à moins
qu'on ne découvre les élévations glomérulaires. Entre
ces 2 extrêmes, tous les intermédiaires sont possibles.

c) Dans quelques cas rares d'évolution suraiguë, que nous
reviendrons plus loin, cette atteinte rénale n'a pas le
temps de se constituer. L'hypertension artérielle, fré-
quente dans la FAM, n'apparaît ici que de façon impor-
tante (24 % des cas) et au stade terminal.

La ponction biopsie rénale peut aider au diagnostic en montrant des lésions caractéristiques de glomérulo-néphrite focale nécrisante.

À ce stade de dissémination, tous les organes peuvent être touchés, et le caractère diffus de l'atteinte vasculaire donne à la symptomatologie une richesse qui complique le tableau clinique.

4* - Autres signes qui traduisent l'angéite nécrosante généralisée

a) Manifestations buccales

Dans quelques exemples, les lésions buccales ont précédé l'atteinte nasale sous forme de stomatite ulcéreuse (RINGERTZ, WILLIAMS, FIENDERG) d'abcès dentaire (BANOVITCH) d'ulcérations gingivales tenaces (MORGAN).

Mais les lésions des gencives et du palais qui sont secondaires à la destruction du nez ou du naso-pharynx sont beaucoup plus fréquentes. Ainsi, on a pu décrire une ulcération massive externe détruisant la lèvre supérieure (HOWEN) ulcérations du palais (WILLIAMS) et lésions hémorragiques terminales de la cavité buccale (FAHEY et Coll.)

Dans la même catégorie, sont les cas où l'atteinte buccale accompagne les lésions nasales (exemple des 3 cas de WEGNER où une stomatite ulcéreuse accompagnait l'ulcération nasale). La maladie, bien connue des O R L, attire désormais également l'attention des spécialistes de stomatologie.

b) Les manifestations oculaires :

Elles s'observent essentiellement au niveau de l'orbite, surtout dans la forme médio-faciale. (40 % des cas). Elles sont en rapport, soit avec l'extension des lésions naso-sinusiennes, surtout du sinus sphénoïdal, soit avec une atteinte faciale de la maladie, au même titre

que celles des autres organes. Dans tous les cas où apparaissent des signes oculaires, il existe une atteinte des sinus maxillaires.

Les manifestations oculaires se traduisent de façon uni ou bilatérale par un syndrome pseudo-tumoral entraînant ptosis, ophtalmoplogie plus ou moins totale, exophtalmie qui peut être le premier symptôme de la maladie (LILJEQUIST 1968), baisse de l'acuité visuelle puis cécité par compression du nerf optique et atrophie optique. Elles aboutissent à des ulcérations névrotiques des paupières, du globe oculaire, des tumeurs péri-orbitales et à la destruction des parois osseuses de l'orbite.

Des atteintes unido-bilatérales ont été décrites sous forme d'une kératite marginale sclérosante ou d'une sclérite microscopique, particulièrement graves par leur caractère destructif et leur évolution torpide.

Cliniquement, l'atteinte sclérale est rarement extensive et c'est l'histopathologie qui permet de constater la présence de la cellule et de la couche marginale qui seraient dues à l'obstruction des vaisseaux oculaires antérieurs atteints par l'angite généralisée (KUMAR et GREENBERGER 1967).

c) Atteinte de l'oreille -

Elle existe dans environ 15 % des cas (ELIOTT 1962) et se manifeste essentiellement par une otite chronique de l'oreille moyenne et de la mastoïde, entraînant un déficit auditif pouvant aller jusqu'à la surdité complète, et rebelle à toute thérapeutique médicale ou chirurgicale. La surdité existe en rapport avec une ossification labyrinthique oblitérante.

d) Manifestations neurologiques -

L'atteinte du système nerveux a souvent été décrite. Ainsi, tandis que les complications neurologiques des autres granulomatoses et angéites ont été bien étudiées, celles de cette maladie ont peu attiré l'attention des cliniciens. Cependant elles apparaissent de plus en plus fréquentes.

Alors que WALTON (1956) note une neuropathie sensitivo-motrice dans 29 % des cas et des lésions du cerveau ou des méninges dans 7 % des cas, DRACHMAN (1963) trouve des signes d'atteinte nerveuse ou musculaire dans plus de la moitié des observations (56 sur 104 cas rapportés).

Parmi ces manifestations neurologiques, certaines comme les ophalmies peuvent être liées aux lésions sinusiennes ; d'autres comme les troubles de la conscience, simplisme en rapport avec l'insuffisance rénale terminale.

D'autres sont par contre en relation directe avec des lésions du système nerveux, et on peut distinguer (DRACHMAN) :

- 1) - Les lésions secondaires à un envahissement granulo-
caveux par contiguïté à partir des lésions nasales
ou sinusiennes.
 - exophtalmie avec atteinte du nerf optique entraînant
cécité (lésions orbitaires)
 - arachnoïdite chiasmatique et ophtalmoplégie
(lésions des sinus sphénoïdaux)
 - méningite de la base avec surinfection bactérienne
fréquente.
 - troubles équilatéraux - vestibulaires (vertiges - surdité)
 - diabète insipide par atteinte granulomateuse de la
partie postérieure de l'hypophyse (AHLSTROM)
- 2) - Les lésions qui traduisent une atteinte granulomateuse
à distance, endo et exocrâniennes, moins fréquentes.
 - atteinte des diverses paires crâniennes
 - granulomatose intracérébrale
 - ostéite des os de la voûte (pariétal)
- 3) - Les lésions secondaires à l'atteinte vasculaire du
système nerveux, de loin les plus fréquentes (28 %)

- hémorragie cérébrale ou méningée
- thrombose artérielle cérébrale
- encéphalopathie hypertensive (rare)
- surtout neuropathie périphérique, très fréquente, prenant l'aspect d'une multinévrite motrice, sensitive, ou sensitivo-motrice, quelquefois régressive mais le plus souvent évolutive, entraînant un déficit moteur et des troubles de la marche.

Il apparaît donc que ces manifestations neurologiques ne sont pas différentes de celles rencontrées dans les autres affections granulomateuses avec angéite.

e) Les troubles musculaires -

Les malades présentent assez fréquemment des douleurs musculaires, des épisodes de faiblesse, voire de paralysie musculaire, des engourdissements ou des fourmillements dans les membres, ou encore des syndromes douloureux atrophiques, évoquant les myosites ou les polynévrites. Chez notre malade, il existait des myalgies diffuses, et à l'examen, nous avons observé un myoedème.

Il est difficile de faire la part de ce qui revient à l'atteinte musculaire ou à la neuropathie dans la genèse des troubles, qui peuvent entraîner une impotence fonctionnelle sévère.

Malgré la fréquence de ces manifestations, des biopsies musculaires et nerveuses ont été peu souvent effectuées, et on ne retrouve pas d'étude électromyographique.

STERN et Coll (1965) ont mis en évidence dans les nerfs périphériques et les muscles des modifications histologiques, assez comparables à celles de la périartérite noueuse.

La neuropathie périphérique semble en rapport avec des lésions de nature ischémique secondaires à l'artérite nécrosante, atteignant les vaso - nervorum. Lorsque le

processus évolue depuis un certain temps, il peut se produire une dégénérescence mullerienne. Le mécanisme des lésions observées au niveau du muscle est plus complexe et ressortit à plusieurs groupes de faits : atrophie neuronale, lésions focales ischémiques secondaires à une constriction vasculaire, lésions diffuses allant d'une simple atrophie à une atteinte musculaire sévère et nécrosante, réaction inflammatoire du tissu interstitiel.

Les modifications rencontrées sont très variables : réduction de diamètre des fibres, variation de taille, basophilie, perte de la striation transversale, phagocytose des fibres altérées, et souvent lésions de myocyte interstitielle, qui sautaient d'ailleurs dans notre observation.

f) Manifestations articulaires -

Elles se rencontrent dans environ 1/3 des cas. Elles sont à type d'arthralgies fugaces, prenant parfois une allure inflammatoire, atteignant surtout genoux, coudes, chevilles, mains, d'épisodes de raideur ou de limitation articulaire, ou encore d'arthro-synovites avec épanchements. HOSTEIN a rapporté une observation où le début de la maladie fut marqué par un syndrome urétral-conjonctivo-synovial (LEROY-FLESSINGER-REITER) au cours duquel une ponction biopsie rénale orienta la diagnostic.

Lorsque cette atteinte articulaire domine, elle fausse facilement le diagnostic vers des maladies rhumatologiques, d'autant plus que dans de cas, le test au latex et la réaction de Wahler - Rose sont souvent positifs, comme ce fut observé chez notre malade.

La biopsie synoviale montre des modifications inflammatoires chroniques non spécifiques (KINNEY et Coll 1961) que l'on a pu rapprocher de celles que l'on rencontre dans l'arthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé ou la sclérodermie. Plus typiquement, elle peut montrer des lésions de synovite aiguë avec nécrose fibrinoïde centrale.

g) Les lésions cutanées

Elles sont retrouvées dans 46 % (WALTON) à 51 % (REED) des cas, et se présentent sous des formes très diverses. Il peut s'agir d'un érythème polymorphe, d'une éruption pustuleuse ou papulo-pustuleuse (CHATELLIER, FIENBERG), d'efflorescences papulo-vésiculaires, de papules présentant un centre nécrotique, ressemblant à des tuberculides papulo-nécrotiques (DE OREO) et prenant parfois un aspect de gangrène pyodermique, ou plus simplement de placards indurés (WEISMAN - NETTER).

Des nodules sous cutanés siégeant sur le trajet des artères ou des veines superficielles sont parfois palpables sous la peau. Il semble qu'ils puissent évoluer vers la régression, comme nous l'avons observé chez notre malade.

Des lésions nécroisantes ont également été décrites : vaste ulcération cutanée (MORGAN) ou petites et multiples ulcérations des pieds et de chevilles entraînant parfois gangrène et amputation secondaire (BERMAN).

Ces lésions se rencontrent plus fréquemment au niveau des extrémités (pulpe des doigts) des articulations des coudes et des genoux et sur les fesses. Elles peuvent cicatriser, laissant des cicatrices dépigmentées, ou évoluer par poussées et continuer à s'étendre. Lorsqu'il existe une insuffisance rénale, la découverte de ténosynovites et de purpura semble plus fréquente.

On peut encore observer une éruption bulleuse, hémorragique, une forme de purpura fulminans (BERMAN) ou un tri-syndrôme de GOUJEROT (nodules, croûtes et taches purpuriques) DUPERRAT 1967.

KRAUS et coll (1965) ont rapporté 2 cas uniques dans la littérature où une biopsie cutanée pratiquée à la suite de l'apparition d'une induration douloureuse au niveau d'anciennes cicatrices, mit en évidence l'existence d'un granulome caractéristique à ce niveau. Dans un des cas, ce phénomène rencontré au niveau des cicatrices d'appendicectomie, de thyroïdectomie, de mastectomie fut

d'ailleurs le mode de début de la maladie. Il n'est pas sans effet, que les signes cliniques initiaux soient confus. Dans ce cas, la biopsie d'un ulcère ostial est facile et peut contribuer à l'adéquation du diagnostic.

h) Manifestations digestives

Elles sont rarement inaugurales de la maladie.

Les symptômes digestifs peuvent être expliqués par le processus vasculaire nécrosant et on a pu observer :

- des ulcères gastro-duodénaux dont il n'est pas toujours facile de préciser les relations exactes avec l'angéite, étant donnée la banalité de l'affection.
- hémorragies par ulcérations intestinales
- cholécystite.

Bien souvent, ces différents troubles entraînent des accidents abdominaux aigus et il n'est pas rare d'opérer ces malades pour un syndrome pseudo-occlusif ou pseudo-péritonéal.

- L'atteinte du foie et du pancréas est le plus souvent une découverte anatomique et sans traduction sur le plan clinique.

i) Atteinte des voies urogénitales

L'atteinte de la prostate par le processus n'est pas très fréquente, (7,4 % des cas) encore moins en tant que symptôme révélateur. Cependant, ZALOWITZ (1966) rapporte un cas avec signes prostatiques prépondérants : troubles courants avec infection urinaire, à l'examen : augmentation de volume et induration douloureuse de la glande prostatique ; une biopsie transurétrale révèle une prostatite nécrosante. Il trouve 11 cas semblables dans la littérature dont 3 où les signes urinaux dominaient le tableau clinique (hématurie dans 1 cas, rétention aiguë d'urine dans 2 cas.)

Les autres parties du tractus uro-génital peuvent également être touchées. Les testicules et les vésicules sont généralement atteints lorsqu'il existe une atteinte prostatique.

L'invasion de la paroi vésicale a été également d'écrite. VILANOVA et Coll (1963) ont rapporté un cas avec nécrose du prépuce et du pénis.

Les lésions au niveau de l'utérus et du vagin peuvent être d'interprétation difficile. ALLEN, BRIDGMAN (1964) ont découvert chez une malade décédée pour un cancer utérin, un granulome à cellules géantes au niveau de l'utérus, semblable à celui découvert lors d'une blennorragie.

1) Manifestations cardiaques

Le processus granulomateux nécrosant n'épargne pas les vaisseaux coronariens et les tuniques cardiaques.

Des études sur l'atteinte cardiaque dans la maladie de REITER ont été faites par GODMAN et SAPHIR (1960), JAYNE et SAPHIR (1960), SAPHIR (1964), MARILLOVITCH (1960) et Mc CREA (1964).

Parmi les 56 cas de WALTON, des lésions granulomateuses cardiaques furent rencontrées chez 11. Il s'agit de des lésions d'artérite nécrosante dans 28 % des cas, sans retentissement clinique dans presque la moitié des observations.

1°) L'atteinte cardiaque se traduit par une artérite coronarienne, pouvant se compliquer par des crises d'angor ou d'infarctus.

2°) L'atteinte myocardique proprement dite, peut donner lieu à des manifestations cliniques bruyantes. Une défaillance cardiaque progressive avec un galop, un pouls rapide et régulier, une hypertension, peut entraîner une mort rapide (SAPHIR 1960)

3°) L'atteinte valvulaire se rencontre le plus souvent au niveau de la valve mitrale et on a décrit une inflammation granulomateuse avec cellules géantes (GODMAN

et CHURG) ou une nécrose partielle de la valve, avec extension aux piliers (BUDZILOVITCH)

Les surfaces endocardiques peuvent présenter des plaques irrégulières, légèrement surélevées, jaunes grisâtres, correspondant à une infiltration polymorphe et à une décomposition fibrinogène (KLEVIN et MADOFF)

3°) Une péricardite d'origine locale (fréquemment (EKLUND, TUHY) et peut se révéler par une douleur précordiale, un frottement péricardique, des modifications électrocardiographiques. Ce fut le cas chez notre malade où une péricardite séro-fibrineuse discrète fut découverte à l'autopsie.

2) Les autres atteintes sont (souvent constantes)

parotidite, atteinte des glandes lacrymales et salivaires, réalisant un syndrome de Mikulicz (MADIAN), adénopathies

Certains auteurs ont décrit des troubles psychiques à type d'agitation permanente, d'euphorie, ou à l'inverse, anxiété avec sensation de mort prochaine.

4° - Les signes généraux

Ils précèdent ou accompagnent l'atteinte pluri-viscérale. Parfois, les manifestations sont liées aux lésions locales, mais le plus souvent, l'atteinte de l'état général est disproportionnée par rapport aux phénomènes locaux.

C'est souvent pour un malaise persistant, des frissons, une asthénie, une anorexie, un amaigrissement progressif cachectisant que les malades consultent.

La fièvre est pratiquement constante, tout au moins dans les phases évolutives, élevée au début, atteignant parfois 40° lors des poussées, souvent d'allure oscillante. Elle est souvent en rapport avec l'infection surajoutée.

Le tableau clinique établit la possibilité de complications associées sur 56 cas (WALTON) :

.../...

Voies aériennes supérieures 89,3 %

Rhinorrhée et/ou sinusite	60,7 %
Obstruction nasale	7,1 %
Epistaxis	22,1 %
Nez en lorgnette	8,9 %
Douleur ou ulcération gingivale	14,5 %
Enrouement	23,3 %
Dysphagie	5,9 %
Otorrhée et /ou dysphagie	22,1 %

Yeux 41,1 %

Conjonctivite	25,1 %
Exophtalmie	8,9 %
Baisse de la vision	5,5 %
Sclérite	20,7 %

Poumons 48,2

Toux	39,3 %
Hémoptysie	11,7 %
Pleurésie	19,0 %

Voies urinaires 25 %

Oligurie	17,1 %
Hématurie	7,1 %

Eruption cutanée 46,4 %

Polyarthrite 33,9 %

Névrite périphérique 28,9 %

EVOLUTION

"Lamentable évolution" (AUBIN) habituellement rapide et fertile en complications, qui se poursuit inexorablement vers la mort, après une durée variable, pouvant aller de quelques semaines à quelques mois.

Sur le plan local, les lésions névrosantes s'étendent progressivement, aboutissant à de terribles destructions et surinfections, rendant encore plus horrible la fin de la maladie.

Sur le plan viscéral, le tableau clinique s'enrichit à chaque nouvelle atteinte, qui présente une occasion en plus de voir la maladie évoluer défavorablement.

Quant à l'état général, on assiste à une dégradation progressive, et trop peu souvent, le traitement apporte une rémission à cette déchéance inexorable.

C'est souvent par insuffisance rénale que succombent les malades, mais les accidents respiratoires (broncho-pneumonie, hémoptysie, insuffisance respiratoire aiguë) sont aussi fréquents.

Parfois, encore, la mort survient à la suite des mutilations rhino-pharyngo-laryngées, entraînant asphyxie ou hémorragie massive. Des tachycardies progressives, une arythmie cardiaque, une hémorragie cérébrale, une septicémie, peuvent également être responsables de l'évolution fatale.

Dans la forme classique, se trouve donc réalisée l'évolution en 3 temps :

- 1°) Début insidieux par une douleur névrosante et paratantale.
- 2°) Après un temps variable, signe de dissémination et d'atteinte de presque tous les organes et présence de lésions pulmonaires quasi constantes.

- 3°) Phase terminale, marquée par un état fébrile prolongé et une atteinte rénale de type glomérulaire. Ainsi avait tout examen anatomo-pathologique. Le diagnostic peut être évoqué sur l'ensemble des éléments cliniques associant à une nécrose rapide des voies adrénales supérieures, des manifestations pluriviscérales, mais il peut rester en suspens pendant quelques semaines ou quelques mois si les signes de dissémination tardent à apparaître.

EXAMENS DE LABORATOIRE

Ils n'apportent que peu de renseignements. Ils montrent :

- une anémie microcytaire dans 37 % des cas, certainement en rapport avec plusieurs facteurs, parmi lesquels les spoliations hémorragiques dues aux ulcérations multiples, et l'insuffisance rénale jouent certainement un rôle. L'existence d'une hémolyse ne paraît pas démontrée.
- une hyperleucocytose modérée habituelle, bien qu'il ait été observé parfois une leucopénie
- l'absence d'éosinophilie notable dans plus de la moitié des cas.
- une augmentation de la vitesse de sédimentation pratiquement constante.
- à l'électrophorèse, on retrouve une hyper γ globulinémie dans 80 % des cas, parfois une augmentation des α_2 et α_1 globulines.
- explorations rénales : dans tous les cas, il faudra rechercher une altération des fonctions rénales avec hyperazotémie (83 % des cas) albuminurie (85 %) hématurie (61 %) leucocyturie, pyurie, rétention hydro-sodique modérée.

Les recherches bactériologiques et virologiques ne font découvrir que des germes de surinfection.

EXAMENS RADIOLOGIQUES

La radiographie pulmonaire révèle des images patho-

FORMES CLINIQUES

Etant donnée la richesse symptomatologique que nous avons relevée, on pouvait s'attendre à trouver nombreuses les formes cliniques de cette maladie et des problèmes diagnostiques délicats que poseront :

1°) Les formes de début à symptomatologie initiale oculaire, dentaire, neurologique ...

La dissémination des lésions vasculaires explique que l'affection peut se révéler de diverses façons en empruntant ses signes à l'organe atteint.

2°) Les formes oculaires, rénales ou pulmonaires, plus ou moins isolées. L'absence d'atteinte systémique supérieure ou est méconnue.

La forme pulmonaire de la maladie, individualisée par l'absence d'atteinte à d'autres organes, a toutes les chances de rester méconnue, non seulement parce qu'exceptionnelle, mais surtout parce qu'inaccessible à l'examen et même à la bronchoscopie. La symptomatologie pulmonaire est dominante, toux chronique, hémoptysie, images radiologiques déjà mentionnées ; les hypothèses de néoplasie ou de tuberculose sont le plus souvent retenues. Il n'existe pas, dans ce cas, de lésion des voies respiratoires hautes et le diagnostic sera orienté par l'association à cette atteinte pulmonaire d'atteintes à d'autres organes, d'une atteinte rénale qui peut être discrète au début, puis s'aggraver rapidement. Le syndrome "poumon-rein" est sévère, peut être même rapidement à l'origine de la mort, mais rarement sous cet aspect suraigu et inexorable. L'atteinte rénale participe en effet dans 80 % des cas dans l'ensemble des atteintes, alors que l'atteinte pulmonaire n'est reconnue que dans 15 à 20 % des cas.

Nous verrons plus loin que les lésions anatomiques sont identiques à celles des formes rhino pharyngées et que le pronostic en est aussi grave.

Il faut également insister sur les formes incomplètes de la maladie, strictement localisées aux voies aériennes, sans atteinte rénale. Si l'on s'en tient à la triade adoptée par GODMAN et CHURG et par WALTON pour définir le syndrome, ces formes ne rentreraient pas dans la cadre de la maladie de WEGENER.

Cependant un travail récent de CARRINGTON et LIEBOW rapporte 16 cas de granulomatose de WEGENER confirmés par l'étude anatomo-pathologique, avec lésions pulmonaires importantes caractéristiques et sans atteinte rénale manifeste, du moins pendant un certain temps. Ils pensent que dans ces formes limitées, le pronostic est meilleur, puisque 8 malades sont encore en vie plus d'un an après le début de la maladie, et certains même, sans aucun traitement. Cela rejoint ce fait que nous avons déjà souligné : l'atteinte rénale est un des éléments majeurs du pronostic. Cependant, chez 3 malades, la mort est survenue rapidement à la suite de lésions respiratoires sévères ; dans ces cas, des modifications rénales n'ont pas eu le temps d'apparaître, les auteurs voient également dans l'existence de grosses lésions apparentes des voies respiratoires un élément important du pronostic.

LEMOYNE et DUPERRAT (1968) pensent que dans ces cas là, l'atteinte rénale n'a pas le temps de se constituer, du fait de l'évolution rapidement fatale.

3°) Les Formes évolutives

La survie moyenne est de 6 mois à 1 an. Mais il existe des formes suraiguës emportant le malade en quelques jours ou semaines, où à l'inverse, des formes d'évolution plus lente s'étalant sur plusieurs années (jusqu'à 8)

4°) Les Formes de l'enfant sont rares dans la littérature on n'en retrouve que 3 cas confirmés survenus chez des enfants de 3 mois, 12 ans et 13 ans. Elles ne se distinguant en rien de celles de l'adulte et doivent faire partie du diagnostic différentiel des maladies de nature granulomateuses de l'enfant.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Ce qui fait à la fois la caractéristique de la granulomatose de WEUENER, et aussi ses parentés anatomocliniques avec d'autres syndromes tels que les collagénoses, c'est la présence d'éléments histopathologiques bien définis à la base de lésions diffuses et plus ou moins généralisées. L'étude anatomopathologique a donc une importance toute particulière. Trois caractères lésionnels fondamentaux sont nécessaires pour affirmer le diagnostic anatomopathologique :

- 1°) lésions vasculaires généralisées, du type habituellement rencontré dans la périartérite noueuse.
- 2°) lésions inflammatoires productives à type de granulome, évoluant vers la nécrose surtout au niveau des voies respiratoires.
- 3°) lésions rénales glomérulaires à type de glomérulite thrombosante.

POUMONS :

Les granulomes les plus caractéristiques sont retrouvés dans le parenchyme pulmonaire. Ce sont des masses tumorales, bien limitées, dont le diamètre varie de 0,5 à 5 cm.

A la coupe, le centre est mou, friable, brunâtre, et la périphérie, ferme de coloration grisâtre. Des bronchioles peuvent pénétrer la masse et présenter des phénomènes de compression et des ulcérations de la muqueuse bronchique. Des zones d'infarctus hémorragiques, bien circonscrites sont parfois présentes, et on retrouve les artères irriguant la zone infarctée, oblitérées par des thrombus. Le parenchyme

pulmonaire restant, est habituellement altéré, de consistance ferme, pauvrement oxygéné, et de couleur rouge ou grise.

Histologiquement, au niveau des aires inflammatoires le centre est occupé par des foyers de nécrose confluents et de dimension variable : nécrose totale, comparable à une caséification, ou partielle, laissant subsister quelques éléments conjonctifs.

A la périphérie, se trouve le granulome proprement dit, constitué de nombreux polynucléaires, lymphocytes, plasmocytes, assez rarement éosinophiles. Bien que les fibroblastes tendent à se disposer en palissade à la limite des zones nécrotiques, il n'y a pas de cellules épithélioïdes vraies. Toutefois, les éléments constitutifs les plus visibles et les plus caractéristiques sont les cellules géantes multinucléées, à la fois du type Langhans et corps étranger. Leurs noyaux sont ovoïdes, particulièrement denses et prennent si fortement la coloration hématoxylique qu'ils apparaissent presque noirs sur les coupes. Ils sont généralement disposés en deux groupes situés aux pôles opposés de la cellule. Le cytoplasme est généralement plus compact, plus homogène et plus éosinophilique que celui des cellules géantes du granulome tuberculoïde.

Le tissu granuleux s'étend fréquemment et envahit les parois des bronches et bronchioles, entraînant compression, oblitération bronchique avec atélectasie, ou ulcération pariétale de la muqueuse.

A côté des lésions tumorales, le parenchyme pulmonaire présente des foyers d'infarctissement typiques, correspondant à une thrombose et relevant d'une artérite segmentaire nécrosante du type périartérite. Il faut distinguer les altérations artérielles, des lésions qui frappent les petits vaisseaux au voisinage du granulome et qui correspondent à une inflammation pariétale limitée en regard de la formation tumorale.

La plèvre, dans le voisinage immédiat d'une masse granulomateuse, présente une exsudation fibrineuse.

Voies aériennes supérieures : A ce niveau, un processus d'inflammation sévère, évoluant vers la nécrose, atteint la muqueuse et la sous muqueuse. Nous avons déjà vu, au cours

Environnement local, les cellules sont disposées en groupes, les cellules sont disposées en groupes, les cellules sont disposées en groupes.

Environnement local, les cellules sont disposées en groupes, les cellules sont disposées en groupes, les cellules sont disposées en groupes.

A la périphérie, se trouve le granulo-
plasmo-cytaire, sans noyau distinct. Bien que les fibres
disposées tendent à se disposer en faisceaux à la limite des
zones néoplasiques, il n'y a pas de cellules épithéliales
vraies. Toutefois, les éléments constitutifs les plus visibles
et les plus caractéristiques sont les cellules géantes
multinucléées, à la fois du type langhans et corps étranger.
Leurs noyaux sont ovales, particulièrement denses et prennent
presque toute la surface des cellules. Ils sont généralement disposés
en deux groupes situés aux pôles opposés de la cellule. Le
cytoplasme est généralement plus compact, plus homogène et
plus eosinophilique que celui des cellules géantes du granu-

le tissu granuleux s'étend fréquemment et envahit
obligatoirement les cellules avec abondance, ou migration
partielle de la membrane.

A côté des cellules tumorales, le parenchyme pulmo-
naire présente des lésions d'intensité typiques, corres-
pondant à une réaction de défense d'une aréole segmentaire.
néoplasiques de type particulier. Il faut distinguer les
lésions, les lésions qui frappent les petits
vaisseaux et vaisseaux du granulo- et qui correspondent à
une inflammation purulente limitée en regard de la formation
tumorale.

Le tissu, dans le voisinage immédiat d'une masse

Notes additionnelles : A un niveau, un processus
d'inflammation est observé, correspondant à une réaction
migratoire et se voit également dans les autres.

de l'étude des lésions histologiques rencontrées lors de la biopsie rénale, qu'on peut y mettre en évidence des formations granulomateuses et des altérations vasculaires, semblables à celles observées au niveau des poumons.

Reins :

Ils sont modérément augmentés de volume avec parfois un fin piqueté hémorragique à leur surface, et un nombre variable d'infarctus récents et anciens. La lésion la plus caractéristique et constante est une glomérulite focale nécrosante, à rapprocher de celle que l'on observe dans la maladie d'osler ou dans certaines formes de péri-
néphrite noueuse.

Les glomérules sont atteints de façon diffuse, dans une proportion variable allant de 10 à 70 %. Chaque glomérule peut être atteint soit très partiellement, sous la forme d'une nécrose fibrinoïde, soit dans sa totalité, et le processus de nécrose peut alors déborder la capsule de BOWMAN. Ultérieurement, la cicatrisation se fera par hyalinisation des zones atteintes avec prolifération de l'épithélium capsulaire et adhérences capsulaires.

L'examen au microscope électronique confirme les résultats de la microscopie optique. Les modifications sont celles d'une prolifération cellulaire polymorphe, remplissant et obstruant les lumières des capillaires, de zones focales de destruction des pelotons glomérulaires. Elles sont comparables aux altérations présentes dans certaines maladies glomérulaires inflammatoires ; cependant, aucun dépôt de matériel amorphe n'est retrouvé, comme on peut en rencontrer dans la glomérulo-néphrite post-streptococcique, dans le lupus érythémateux disséminé ou dans le purpura de Schönlein-Henoch (NORTON).

Veineux sanguins. Des lésions vasculaires se retrouvent dans la plupart des organes. Elles peuvent être généralisées ou se limiter à un ou deux territoires. Mais quelque soit l'organe examiné, la première phase de l'angéite est la même (CHATELON) un coussinet d'œdème dissocie les fibres musculaires de la paroi, au niveau de l'intima et soulève les cellules endothéliales. Puis l'œdème s'étend, et il se produit une nécrose fibrinoïde de toutes les couches de la paroi vasculaire. Cette première modalité semble être réservée aux artérioles et aux veinules. Dans les vaisseaux de plus grand calibre, le secteur pariétal œdématisé s'infiltré

d'histiocytes, de lymphocytes et de polymorphonucléaires. Ce tissu de granulation dissèque la musculature et peut déterminer la formation d'un anévrysme. Souvent, l'inflammation gagne l'ensemble de la paroi, diffuse dans l'adventice et prolifère dans l'intima. Secondairement, des poussées successives de nécrose fibrinoïde modifient l'endothélium ainsi constitué et provoquent la formation d'une thrombose.

Sur le pourtour d'une veine ou d'une artère, les lésions demeurent fréquemment limitées à un secteur. Le long du vaisseau, elles obéissent à une distribution segmentaire, ménageant des espaces libres de toute modification. Même là où l'affection semble toucher à son maximum d'intensité, des vaisseaux de calibre identique, se révèlent sur une même coupe tantôt intacts, tantôt atteints, ce qui traduit bien la discontinuité de l'atteinte.

L'altération des capillaires consiste en une tuméfaction de l'endothélium qui évolue vers la nécrose ou vers la constitution d'un tissu de granulation histiocyttaire en manchon.

Rate :

Elle est généralement augmentée de volume de façon modérée, et recouverte d'adhérences anciennes ou récentes. Là aussi, il existe des zones de nécrose, d'étendue variable, allant d'une tête d'épingle à la totalité de l'organe, des lésions d'ampleur inégalement réparties avec intérêt multiples.

Autres organes :

Ces altérations vasculaires, des infiltrations granulomateuses avec cellules géantes, des phénomènes de nécrose peuvent être retrouvés dans le foie, le squelette, le pancréas, les ganglions, la prostate

Ainsi, s'il existe une parenté anatomique certaine entre le syndrome de WEGENER et certaines formes de PAN, les caractères anatomo-pathologiques autorisent cependant à réserver à ce syndrome une entité indiscutable. L'histologie permet de préciser un certain nombre de caractères particuliers à cette maladie :

.../...

- vasculite néovasculaire généralisée, systématisée, atteignant les vaisseaux de tous calibres, des arcs trophiques capillaires, et avec participation veineuse possible,
- présence constante de lésions glomérulaires
- prolifération vasculaire et interstitielle d'un type de granulation histiocyttaire et giganto-folliculaire qui subit secondairement des phénomènes de nécrose.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le granulomatoses de WEGENER doit être étudié par rapport à un certain nombre d'affections avec lesquelles elle partage soit les faits cliniques, soit les images histologiques.

- a) L'atteinte pluri-viscérale peut orienter parfois vers le problème des maladies diffuses de l'organisme. S'il est facile d'éliminer les affections granulomateuses de nature spécifique, infectieuse, tuberculeuse, syphilitique, mycoses et tularémie, la différence avec certaines maladies infectieuses malignes peut être plus difficile (leishmaniose maligne, leucémie).
- b) Dans le cas où la maladie débute par des lésions rhinopharyngées, il est normal d'envisager le diagnostic de granulomatoses nasale médio faciale de Stewart. Il s'agit d'un syndrome d'étiologie inconnue, qui survient de façon presque constante à l'âge moyen de la vie, avec une nette prédominance pour le sexe masculin. Il comporte des lésions destructrices localisées aux voies aériennes supérieures (spécialement nez, sinus, palais) entraînant en quelques semaines, mois ou années, une importante mutilation de toute la région centro-faciale. Il aboutit à la mort par asphyxie ou hémorragie foudroyante, consécutives aux énormes destructions locales, ou à la suite d'une infection généralisée. Les organes voisins (orbite, oreille, œsophage, poumon) peuvent être atteints par contiguïté, mais la maladie est toujours dépourvue de manifestations systémiques et se comporte habituellement par des lésions vasculaires ou sénales. Les signes généraux sont généralement peu accusés, la fièvre n'est présente qu'à la phase terminale : les examens histologiques montrent des infiltrats de nature granulomateuse inflammatoire avec cellules lymphocytaires et plasmocytaires. Les lésions vasculaires sont peu importantes ou absentes.

Si nous comparons les deux affections, nous remarquons que dans le granulome malin, le fait important est l'énorme névrome centro-facial, localisé, sans réaction générale apparente de la part de l'organisme, alors que dans le syndrome de Wegener, il y a prédominance des lésions viscérales et générales entraînant souvent la mort par défaillance rénale. Par contre, la similitude de la localisation nasale et le caractère destructeur des lésions rapprochant ces 2 maladies. Certains auteurs (FRIEDMAN) ont tenté de les unifier et ont suggéré que le même processus pathologique serait capable de s'extérioriser soit sous forme localisée, (granulome malin) soit sous forme généralisée (Wegener) et la déroulement des faits serait le suivant :

- 1°) lésions distrites du tractus respiratoire supérieur
- 2°) développement d'un granulome destructif rhino-pharyngé, puis pulmonaire.
- 3°) à partir de cette nouvelle localisation pulmonaire, apparition de lésions généralisées dues à des phénomènes de sensibilisation qui seraient responsables de vascularite et glomérulonéphrite terminale.

Certains lymphosarcomes ou reticulosarcomes se développent au niveau du nez, peuvent reproduire les lésions elliptiques nasales du Wegener, et même sur des données histologiques. Il est difficile de les distinguer à un stade précoce.

- c) Dans le "WEGENER décapité" où la lésion rhino-sinusienne fait défaut, il faudrait exclure la tuberculose, une néoplasie primitive ou secondaire, les suppurations pulmonaires, la maladie de Hodgkin, le lymphome malin. Le syndrome "poumon-rein" pourra faire évoquer le syndrome de Goodpasture. Frappant l'homme jeune, il associe une lésion respiratoire inaugurale avec hémoptysies profondes, infiltrats volumineux dans les deux champs pulmonaires, cardiomégalie et une néphropathie glomérulaire.

Dans le syndrome de Lieffler, essentiellement fugace, les granulomes ou infiltrats éosinophiles prédominent et si des altérations vasculaires ont été signalées dans les poumons, elles ne sont jamais généralisées.

Un autre diagnostic à écarter est celui de la vasculite de Bowen-Schoek-Schramm, dont les lésions prédominent volontiers dans les mêmes régions que le syndrome de Wegener (champs glomérulaires en particulier). Elles peuvent intéresser les parois vasculaires, mais n'évoluent jamais vers la nécrose et ne provoquent jamais de glomérulo-néphrite focale.

- d) Les lésions histologiques du "granulome à cellules plasmocytaires" (encore rapporté sous le nom de plasmocytose rénale, histiocytose) doivent également être distinguées de celles du Wegener. Il s'agit de formations pulmonaires plus ou moins limitées, composées de cellules plasmocytaires polymorphes dispersées par un tissu fibreux avec parfois selon le nombre ou d'hémorragie. Certains peuvent être adjacents à une petite bronche et semblent l'envahir du fait de l'infiltration de la paroi bronchique. Parfois, il existe des lésions d'angéite, mais elles ne sont jamais marquées comme celles du syndrome de Wegener. Généralement, ce sont des formations uniques, isolées, ne s'accompagnant jamais de lésions d'autres organes.

De même, certaines modifications histologiques rencontrées dans le purpura de Schönlein-Henoch (en particulier certaines lésions glomérulaires) ou dans l'angéite polymorphe (lésions vasculaires) peuvent être rapprochées de celles de la granulomatose de Wegener.

- e) Mais le diagnostic différentiel de la maladie le plus important est sans aucun doute celui des "Collagénoses" et plus particulièrement celui de la périarthrite chronique qui prête à confusion à tel point que quelques descriptions nous l'ayons déjà vu, se retrouvent dans des publications consacrées à ce syndrome, et la tendance existe encore chez certains de considérer le syndrome de Wegener comme une forme systématisée de la maladie de Kussmaul. A l'opposé, WILLIAM-GURDY pense qu'elle ne peut être confondue avec les autres "collagénoses" où il est certes possible d'observer la coexistence de lésions pulmonaires et rénales, mais jamais sous cette forme aiguë et inexorable. D'autre part, si le facteur rénal est constamment présent, l'angéite chronique ou chronique est variable alors qu'elle est retrouvée de façon constante dans la granulomatose de Wegener.

Les 2 maladies se présentent avec un polymorphisme clinique remarquable, toutefois, il faut noter que dans la PAN, les manifestations sont bruyantes, explosives mais souvent résolutes, et on ne retrouve jamais de nécrose naso-sinusienne.

Cependant, ce sont les lésions histologiques qui différencient le mieux les deux affections et permettent d'affirmer l'autonomie de la maladie de Wegener. Certes, certains aspects sont très voisins : lésions artérielles, granulomes, thromboses, entraînant nécrose et infarctus de voisinage. Mais, dans la PAN, les lésions frappent surtout les artères de type musculaire, de calibre moyen à partir de 150 μ , souvent au niveau des bifurcations, et avec prédilection dans les muscles et les hiles viscéraux. Elles présentent une grande variété d'aspect et les différents stades de l'évolution existent côte à côte. Au contraire, les lésions du syndrome de Wegener, plus diffuses, atteignent les artères de petit calibre aussi bien que veines et capillaires (surtout au niveau du rein) et présentent un aspect assez uniforme de fonte nécrotique des parois avec exsudation fibrinoïde. Le granulome se distingue par son caractère plus nécrosant et plus riche en cellules géantes.

Enfin, l'aspect histologique de la maladie de Wegener réalise assez typiquement celui de "l'angéite par hypersensibilisation" définie par Zeck où les vaisseaux atteints sont les artérioles, veicules et capillaires, mais où l'atteinte rénale ou pulmonaire est inconstante. Par ailleurs, dans les antécédents on retrouve souvent des traitements médicaux par hétéroprotéines, sulfamides, antibiotiques, iode, agents mercuriels.

Une autre maladie qui paraît s'en rapprocher encore plus est l'"angéite allergique et granulomatose" de Cnurg et Straus, où les mêmes vaisseaux sont intéressés et où il existe une vascularite pulmonaire constante mais dans cette maladie, on retrouve :

- un asthme sévère
- une éosinophilie sanguine marquée, bien que parfois seulement, transitoire.
- une plus grande fréquence des complications cardiaques.

- des lésions respiratoires moins sévères et moins étendues expliquant une survie plus longue, mais de pronostic cependant médiocre
- histologiquement, les lésions granulomateuses contiennent de nombreux éosinophiles : les lésions d'angéite nécrosante de granulomatose et de glomérulite sont moins diffuses et moins graves.

On peut comparer les éléments de ces dernières maladies dans le tableau suivant (CHURG et STRAUSS).

	Granulomatose de WEGENER	F.A.N.	Angéite d'hypersensibilité (ZEEK)	Granulomatose allergique avec angéite (GODMAN et CHURG)
Vaisseaux atteints	Petites artères et veines	Petites et moyennes artères	Artérioles, veinules capillaires petites artères	Petites artères et veines
Granulome respiratoire	Présent ++ très accentué	Absent	Absent	Présent +
Eosinophilie	Absente	Habituelle	Absente	Très accentuée
Névrite périphérique	Absente	Habituelle	Absente	Absente
Vascularite pulmonaire	Constante	rare	Inconstante	Constante
Urémie	Constante	Rare	Inconstante	Inconstante

En définitive sur le plan clinique les deux diagnostic différentiels principaux sont : le granulome malin médio facial lorsque les lésions sont localisées, et la FAN en cas d'atteinte généralisée. Un tableau résume les éléments de ces 3 Maladies

Maladie	Vaisseaux atteints	Granulomes nécrosants	Evolution clinique	Facteurs prédisposants	Hypertension artérielle	Leucocytose	Eosinophilie	Polyarthrite	Anémie	Hypergamma-globulinémie	Urémie
Granulome malin médio-facial	par invasion	Voies respiratoires supérieures	Quelques mois de rémission	?	?	?	?	?	?	Rare	?
Granulomatose de Wegener	Petit vaisseau	Mez. Sinus Pouxons fains	Détérioration progressive	?	24 %	68%	46%	34%	97%	80%	83%
PAN	Moyens et petits	Reins Pouxons autres terri-toires	Variable	Drogues allergisantes	60%	80%	25%	non connue environ 1/3 des cas BONToux	Connue	Commune	15 %

Cependant, malgré les difficultés diagnostiques, nous avons vu que la granulomatose de Wegener garde son individualité propre par le degré d'extension et le caractère nécrosant des lésions granulomateuses, par l'atteinte élective des voies respiratoires qui précède presque toujours les signes de maladie vasculaire généralisée.

Cependant, même les difficultés disparaissent.
Nous avons vu que la symphonie de Wagner, dans son
individualité propre, est la seule d'inspiration et de
conception relevant des lignes symphoniques, par
l'absence totale de tout caractère de mélodie.
Presque toujours les lignes de mélodie sont égarées
dans.

PATHOGENIE ET SITUATION NOSOLOGIQUE

Dans ce domaine, on reste encore réduit aux hypothèses.

Il est tentant de rattacher la granulomatose de Wegener au vaste groupe des "collagénoses", qui ont en commun l'apparition de dépôts de substance fibrinoïde, au niveau de nombreux organes, en particulier poumons et reins. Mais on sait, selon KLEMPERER qu'il n'y a pas une, mais de multiples substances fibrinoïdes, provenant de l'action sur les mucopolysaccharides du mésenchyme, d'histones ou de nucléoprotéines diverses. Cette diversité rendrait précisément compte de la diversité des affections réunies sous cette dénomination. La substance fibrinoïde est un produit glycoprotidique, provenant de la précipitation du fibrinogène, riche en α et β globulines, qui se dépose dans la lumière, sur et autour des parois des vaisseaux, dans certaines conditions de milieu. Elle servirait de support à des anticorps complets ou incomplets. Les maladies du collagène entreraient ainsi dans le cadre des maladies immuno-allergiques.

Histologiquement, les lésions inflammatoires et vasculaires du syndrome de Wegener, plus que celles de toute autre collagénose, ressemblent à celles qui caractérisent l'allergie. Il faut toutefois noter l'absence quasi-constante d'antécédents d'allergie, ou de manifestations d'hypersensitivité, ce qui ne va pas sans une certaine contradiction. Il faudrait concevoir une autosensibilisation occulte, qui n'a pas encore été démontrée jusqu'ici. Certes, les lésions de la maladie de Wegener ne correspondent pas exactement à celles trouvées dans les états d'allergie, mais cependant il existe des stigmates d'un état d'hypersensibilité, tels que granulomes, vascularite nécrosante, et glomérulo néphrite.

L'existence concomitante de ces trois caractères serait en faveur de l'hypothèse selon laquelle la granulomatose de Wegener est une maladie d'hypersensibilité, en

RATONNEMENT ET ALIMENTATION MONODIETIQUE

Dans ce domaine, on reste encore réduit aux

Il est tentant de rattacher la granulomatoses de Wegener au vaste groupe des "collagénoses", qui ont en commun l'apparition de dépôts de substance fibrinoïde, au niveau de nombreux organes, en particulier poumons et reins. Mais on sait, selon KLEINER qu'il n'y a pas une, mais de multiples substances fibrinoïdes, provenant de l'action sur les mucopolysaccharides du mésenchyme, d'histones ou de nucléoprotéines diverses. Cette diversité rendrait sous cette dénomination, la substance fibrinoïde est un produit glycoprotidique, provenant de la précipitation du fibrinogène, riche en Ca^{++} et Mg^{++} globulines, qui se dépose dans la lumière, sur et autour des parois des vaisseaux, de certaines conditions de milieu. Elle servirait de support à des anticorps complets ou incomplets. Les maladies du collagène entraîneraient ainsi dans le cadre des maladies immuno-allergiques.

Histologiquement, les lésions inflammatoires et vasculaires du syndrome de Wegener, plus que celles de toute autre collagénose, ressemblent à celles qui caractérisent l'allergie. Il faut toutefois noter l'absence quasi-constante d'antécédents d'allergie, ou de manifestations d'hypersensibilité, ce qui ne va pas sans une certaine contradiction. La lésion a été démontrée jusqu'ici. Certes, occulte, qui n'a pas encore été démontrée jusqu'ici. Les lésions de la maladie de Wegener ne correspondent pas exactement à celles trouvées dans les états d'allergie, mais cependant il existe des stigmates d'un état d'hypersensibilité.

L'absence concomitante de ces trois caractéristiques sert au faveur de l'hypothèse selon laquelle la granulomatoses de Wegener est une maladie d'hypersensibilité, en

raison de la similitude des lésions avec celles retrouvées dans la granulémateuse allergique, l'angéite d'hypersensibilité, l'hypersensibilité expérimentale ou médicamenteuse (NIELSEN 1967).

La question se pose de savoir si la réaction d'hypersensibilité est due à des anticorps auto-immuns formés par les cellules nasales ou d'autres organes. Bien qu'aucun agent étiologique spécifique n'ait été isolé, la plupart des auteurs s'accordent à penser que la maladie résulte d'une sensibilisation du tractus respiratoire à une flore bactérienne ou qu'elle représente une réaction auto-immune à une atteinte tissulaire non spécifique par bactéries, médicaments, ou agents chimiques irritatifs. Il est connu que la cellule normale ne produit pas d'anticorps ; mais lorsqu'elle est attaquée par un agent chimique, virus ou bactérie, elle se transforme en antigène suscitant la formation d'un anticorps, responsable de l'auto-destruction tissulaire. Ceci se traduit probablement par des altérations du métabolisme de l'A.D.N. (ANDERSON 1963). On peut supposer que dans le syndrome de Wegener, il y a une altération locale des tissus par un agent nocif. Le tissu altéré de l'hôte stimule alors la formation d'anticorps. L'interaction de ces anticorps avec le zone tissulaire lésée, produit une inflammation granulomateuse, ce qui entraîne une altération tissulaire encore plus importante. Ainsi, un cercle vicieux s'établit-il au niveau des voies respiratoires ; puis le processus se généralise par poussées successive et détermine des lésions vasculaires par sensibilisation (FRIEDMAN 1964).

Certains auteurs ont tenté d'établir un parallèle entre les lésions cliniques du syndrome de Wegener et la réaction expérimentale de SHWARTZMAN SANARELLI, qui peut faire intervenir des phénomènes d'hypersensibilité. En 1968, SHWARTZMAN observe qu'une injection intra dermique d'extraits de microorganismes gram négatif, tels que bacille typhique, de streptocoque hémolytique, de pneumocoque, BK ... provoque seulement une inflammation bénigne et passagère. Une injection intraveineuse du même produit vingt-quatre heures plus tard, provoque une lésion hémorragique et souvent nécrosante de la peau à l'endroit de l'injection intradermique. On admet généralement que ce n'est pas un phénomène allergique car il a lieu trop rapidement et qu'il n'est pas spécifique. SHWARTZMAN a accompli de semblables expériences avec le vibron cholérique, mais obtint une réaction généralisée du phénomène précédent en donnant à la fois la dose préparante et la dose déclenchante en intraveineuse.

Il observa une réaction profonde à type de nécrose corticale bilatérale des reins et de nombreuses thromboses hyalines et fibrinoïdes dans les poumons, la rate, le foie, entraînant souvent la mort. Les modifications observées lors de cette dernière réaction présentent des similitudes avec celles du syndrome de Wegener. Par analogie, on a pensé que l'ulcération initiale des voies respiratoires représenterait la dose préparante ou sensibilisante, et la dissémination par voie hématogène de toxines et/ou de produits diminuant la résistance des tissus de l'hôte, fournirait la dose choquante ou provoquante, entraînant une réaction tissulaire étendue, et éventuellement la mort. Le phénomène de SHWARTZMAN-SANARELLI est un mode d'hypersensibilité non spécifique qui ne semble pas déterminé ni par les anticorps sériques (comme l'hypersensibilité immédiate) ni par des cellules sensibilisées (comme l'hypersensibilité retardée). Mais l'hypothèse qui ferait de la granulomatose de Wegener, l'équivalent du phénomène de SANARELLI (réaction générale) et du granulome malin centro-facial, l'équivalent du phénomène de SHWARTZMAN (réaction locale) est loin d'être démontrée.

En définitive, la clinique et l'anatomo-pathologie ne permettent de situer que très approximativement la maladie de Wegener, qu'on attribue à un mécanisme autoimmun mal défini. La relation avec les autres maladies d'hypersensibilité et son classement parmi les syndromes granulomateux vasculaires sont difficiles à établir. Pourtant, une meilleure compréhension de la pathogénie de cette maladie permettrait seule d'espérer un traitement efficace.

TRAITEMENT

Jusqu'ici, aucun traitement efficace n'a été trouvé et l'évolution est fatale à plus ou moins brève échéance. Pourtant, des mesures symptomatiques ont pu apporter des rémissions et des stabilisations transitoires.

- Les antibiotiques sont inefficaces en dehors d'une surinfection
- La radiothérapie a été employée dans un nombre limité de cas.

Elle peut être d'un réel intérêt en produisant une régression locale des lésions nasales, palatines ou sinusiennes, ou en amenant un soulagement temporaire des symptômes. (MERRILL 1961) - WALTON pense que c'est le traitement de choix des lésions initiales, en associant une antibiothérapie pour éviter l'infection secondaire et en évitant les corticoïdes jusqu'à la guérison locale. Il rapporte ainsi 2 cas de guérison partielle. D'autres auteurs pensent que l'association radiothérapie et corticothérapie offre les meilleurs résultats à un stade précoce. (YARINGTON 1965.) FEDER et Coll. ont obtenu des succès avec de petites doses de radiothérapie (1000 R) sur large champ. Ce succès pose le problème d'une irradiation totale du corps avec de petites doses, afin de supprimer les mécanismes auto-immuns. Chez l'animal d'expérience, cette méthode d'irradiation le rend réfractaire à la réaction de SCHWARTZMANN-SANARELLI (STETZON et GODD). Ce traitement n'a jamais été tenté chez l'homme. De même, à cause de l'analogie de la maladie avec la réaction précédente, on a été amené à envisager l'usage de l'héparine et des fibrinolytiques, qui seraient capables de cicatriser plus rapidement les lésions cutanées.

- Les interventions chirurgicales (pneumectomie ou lobectomie) semblent plutôt néfastes quant à la progression

de la maladie. Pour certains auteurs (JONSSON et DAUGHTERY 1959 - YARINGTON 1965) il apparaît préférable de ne faire aucune intervention en raison du danger de multiples complications au décours de l'opération. Pour d'autres (ALLEN et Coll) la mortalité post-opératoire n'est pas supérieure à celle observée dans la chirurgie pour carcinome pulmonaire.

- Les corticoïdes, en agissant à la fois sur l'inflammation et les réponses immuno-logiques, semblent atténuer l'extension des lésions pulmonaires et vasculaires, et parfois entraînent des rémissions importantes. Mais les lésions rénales déjà présentes ne sont pas influencées, ou ne sont pas évitées si elles n'étaient pas déjà constituées. ALLEN pense que le traitement corticoïde doit débiter par de petites doses qui seront progressivement augmentées jusqu'à amélioration des symptômes, puis maintenues à une dose minimum pour prévenir les complications à long terme. La plupart des autres auteurs suggèrent d'employer d'emblée de fortes doses, malgré les complications secondaires assez fréquentes. BEDEILMAN, avec cette méthode, obtient des rémissions valables dans la moitié des cas, ainsi que EVANS et HALLEY qui ont obtenu une survie de 4 ans 1/2 chez un de leurs malades. Les corticostéroïdes ayant le taux le plus haut d'activité anti-inflammatoire et donnant le moins de complications sont la Triamcinolone, la Dexaméthasone et surtout la Méthyl Prednisone. Dès que le diagnostic est établi, ils doivent être donnés de façon continue car on sait que la maladie peut subir une poussée aiguë après un arrêt thérapeutique. FRED et Coll ont rassemblé dans la littérature 58 cas traités par corticoïdes. Chez 7 d'entre eux, les effets de la thérapeutique ne purent être évalués car elle fut instituée à la phase terminale de la maladie. Chez 22 malades, des améliorations de degrés divers furent notées. En général, les lésions histologiques rénales ne sont pas affectées par la thérapeutique.

Cependant, BAUMAN rapporte un cas de granulomatose de Wegener confirmé par biopsie et traité par corticoïdes. A l'autopsie consécutive à la mort survenue pour une autre cause, aucun signe de la maladie ne put être détecté. Mais ceci semble être une exception.

Par contre, les manifestations extra-rénales répondent relativement bien aux corticoïdes, du moins au début de la maladie (symptômes pulmonaires, articulaires, cutanés) ainsi que les désordres biologiques (VS - protéinurie). Il apparaît donc que la corticothérapie est plus

1959 - YARINGTON 1959) Il apparaît préférable de ne faire aucune intervention en raison du danger de multiples complications. (ALLEN et COLI) La mortalité post-opératoire n'est pas supérieure à celle observée dans la chirurgie pour cancer.

Les complications, en agissant à la fois sur l'inflammation et les réactions immuno-épisées, semblent s'additionner à la réaction des cellules immunitaires et vasculaires, et parfois provoquer des réactions locales. Les complications sont donc de trois ordres : 1° des complications locales, 2° des complications systémiques, 3° des complications secondaires. Les complications locales sont de trois ordres : a) des complications immédiates, b) des complications précoces, c) des complications tardives. Les complications systémiques sont de trois ordres : a) des complications immédiates, b) des complications précoces, c) des complications tardives. Les complications secondaires sont de trois ordres : a) des complications immédiates, b) des complications précoces, c) des complications tardives.

Les complications immédiates sont de trois ordres : a) des complications locales, b) des complications systémiques, c) des complications secondaires. Les complications précoces sont de trois ordres : a) des complications locales, b) des complications systémiques, c) des complications secondaires. Les complications tardives sont de trois ordres : a) des complications locales, b) des complications systémiques, c) des complications secondaires.

Les complications immédiates sont de trois ordres : a) des complications locales, b) des complications systémiques, c) des complications secondaires. Les complications précoces sont de trois ordres : a) des complications locales, b) des complications systémiques, c) des complications secondaires. Les complications tardives sont de trois ordres : a) des complications locales, b) des complications systémiques, c) des complications secondaires.

Les complications immédiates sont de trois ordres : a) des complications locales, b) des complications systémiques, c) des complications secondaires. Les complications précoces sont de trois ordres : a) des complications locales, b) des complications systémiques, c) des complications secondaires. Les complications tardives sont de trois ordres : a) des complications locales, b) des complications systémiques, c) des complications secondaires.

efficace lorsqu'elle est instituée avant l'installation des lésions rénales.

Parfois, elle est totalement inefficace d'emblée ; d'autres fois, son effet s'épuise au cours de l'évolution.

- A cause de cette efficacité limitée, et des caractères de la maladie qui suggèrent une réaction d'hypersensibilité, de récents travaux se sont orientés vers une thérapeutique immuno-suppressive. Des rémissions ont été obtenues avec le Méthotrexate et ont permis l'emploi ultérieur de radiothérapie et corticothérapie. Le mécanisme exact de cet antagonisme de l'acide folique sur les désordres allergiques est inconnu.

Mc ILVANIE (1966) a rapporté un succès thérapeutique chez 2 malades traités par chlorambucil mais il n'existait pas d'atteinte rénale et l'on sait, que dans ces cas, le pronostic est meilleur.

L'association d'agents immunosuppresseurs et des corticoïdes a été employée avec de bons résultats. Ainsi, HOLLANDER et MANNING ont décrit un cas avec azotémie sévère qui s'améliora sous traitement par chlorambucil et Prednisone. De même, NORTON (1968) fait état de 2 rémissions cliniques de 12 et 17 mois en associant l'azathioprine (IMURAN) et la Prednisone chez 2 malades avec atteinte rénale importante, où le pronostic était extrêmement défavorable. Une amélioration notable du taux de filtration glomérulaire est apparue après 6 mois de thérapeutique et persistait après plus d'un an, ce qui semble indiquer que l'évolution de la maladie rénale a été stoppée.

D'autres auteurs (KAPLAN, HAYSLETT et CALABRESI 1968) ont traité 2 patients à un stade avancé de la maladie qui ne répondait plus aux corticoïdes, par l'Azathioprine en association avec la Dexaméthosone A. Ils observèrent une amélioration importante des lésions respiratoires, une diminution de la protéinurie et un arrêt de la progression de l'insuffisance rénale, malgré la persistance des lésions histologiques à des ponctions biopsies répétées.

L'Azathioprine, un dérivé de la 6 mercaptopurine, active sur les désordres immunologiques, fut le médicament principal donné à la dose de 2 à 2,5 mg/Kg/jour, puis fut

Analysé à la Diacorynine S, un antagoniste de la pintaïne (0,3 mg/Kg). Au cours de cette étude, les tests immunologiques furent effectués qui montrèrent la suppression de production d'anticorps à un nouvel antigène, mais pas d'altération de l'immunité préexistante.

Par ailleurs, ils n'observèrent pas d'effets toxiques secondaires avec ces agents thérapeutiques, alors que les complications de la corticothérapie sont fréquentes.

- Ainsi, il semble que la conduite thérapeutique la plus valable soit la suivante :

1°) au stade initial, radiothérapie des lésions locales puis corticothérapie à fortes doses

2°) limiter l'effet des corticostéroïdes sur la fonction rénale, emploi des agents immunosuppresseurs.

Cette thérapeutique agit avec un certain succès sur les manifestations extra-rénales, mais ne semblent pas capables de restaurer la fonction rénale.

CONCLUSION

=====

La granulomatose de WEGENER est une affection rare, dont la place, parmi l'ensemble des vascularites nécrosantes est actuellement mieux précisée.

Les symptômes cliniques, dans la forme complète, comprennent trois éléments fondamentaux : rhinite suppurée et nécrosante, infiltrats ou nodules pulmonaires, insuffisance rénale terminale.

Certains aspects cliniques posent de difficiles problèmes : en particulier, les formes sans atteinte des voies aériennes supérieures, et les formes localisées au rhino-pharynx dont les rapports avec le granulome malin médio-facial sont discutées.

Les altérations histologiques très particulières comportent des lésions diffuses d'angéite granulomateuse nécrosante.

L'évolution en est, encore actuellement fatale à brève échéance en dépit des espoirs suscités par certaines thérapeutiques en particulier des immuno-suppresseurs.

La pathogénie du syndrome de WEGENER demeure inconnue. Ses relations avec la périartérite noueuse et les angéites nécrosantes allergiques posent d'intéressants problèmes.

Le Président du Jury de Thèse

M. DEPARIS

M. Deparis

Le Doyen Honoraire de la Faculté
de Médecine de PARIS

G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie.

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

AHLSTROM C.G. - LIEDHOLM K. TRUEDSSON E.

Respiratory - renal type Of polyarteritis nodosa
Acta Méd. Scandinav.

1953 144 323

ALLEN A.R.

Wegener's granulomatosis. Case report and evaluation
of the diagnostic techniques used in disease of the chest
J. Thorac. Cardio. Surg.

1965 49 388

APPAIX, PECH, CODACCIONI

Granulome malin médio /acolei et granulomatose de Wegener
Journal Français d'ORL

1959 8 N° 6

ATKINS J.P. and EISMAN S.H.

Wegener's granulomatosis
Ann; Otol.

1959 68 524

AUBIN A., DUPERRAT B., DEBAIN J.J.

Granulomatose de Wegener
Presse Médicale

1958 66 N° 32

AUBIN A. , DUPERRAT B. , DEBAIN J.J.

Un cas de granulomatose de Wegener
C.R. Soc. Laryng. Hop Paris

18 Nov. 1957

ARNGST C.W. and LESSMANN E.M.

Wegener's granulomatosis (complicated with microscopic mycosis)

New-York J. Méd.

1962

62

3.302

BAUMAN A.

Acute necrotizing granulomatosis with histologic changes
to normal

New-York J. Méd.

1965

65

912

BEDEILMAN B. , BARKLEY

Wegener's granulomatosis

J.A.M.A.

1963

186

827

BERMAN D.A. RYDELL R.E. and EICHENHOLZ A.

Wegener's granulomatosis 4. Clinico-pathologic
study of four cases

Ann . Int. Med.

1963

59

521

BLATT H., DEUTER H.S., RUBIN P., KONTAKOWSKI A.C.

Fatal granulomatosis of the respiratory tract
(lethal systemic granuloma - Wegener's granulomatosis)

Arch. Oto Laryng.

1959

70

707

BLATT M. and LAWRENCE M.

Otologic manifestations of fatal granulomatosis of
respiratory - Lethal midline granuloma

Wegener's granulomatosis

Arch. Oto. Laryng (Chicago)

1961 73 639

BORLEY W.E. and MILLER W.W.

Wegener's granulomatosis

Trans. Am. Acad. Ophtalm. Otolaryng.

May - June

1961 865 316

BOURONCLE B.A.

Treatment of Wegener's granulomatosis with Dapsone

Amer J. Med.

1967 42 314

BOY J.

On the possible rickettsial etiology of malignant
facial midline granuloma (Wegener's Syndrome)

C R Acad. Sci (PARIS)

1963 257 I 570

BROWN H.A and WOOLNER L.B.

Wegener's granulomatosis

Ann. Otol.

1960 69 810

.../...

BRUNO M.S. and OBER W.B.

Prominent respiratory symptoms, abnormal chest X ray
film, renal failure and fulminating clinical course

New York J. Med.

1967 67 2 752

BUDZILOVITCH G.N. and WILLEMS S.L.

Fulminating Wegener's granulomatosis

Arch Path.

1960 70 653

CALAS E. and BONNEAU H.

A propos d'un cas de réticulose maligne

Discussion du syndrome de Wegener

C R Soc. Fr se Dermato et Syphil

13 Févr. 1958

CAMBIER J.

Le syndrome de Wegener et ses formes vasculaires

Presse Méd.

1955 63 N° 39 p. 821

CARRINGTON C.B. and AVERILLA. , LIEBOW M.D.

Unilateral forms of angitis and granulomatosis of Wegener's
type

Amer. J. Med.

1966 41 497

CASE reports of Massachusetts General Hospital

(Case N° 87 - 1961)

New England J. Med.

1961 265 1 156

CASE REPORTS OF MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL

Case N° 51 1962

New England J. Med.

1962

367

290

CASE REPORTS OF MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL

(Case N° 41 1965)

New England J. Med.

1965

273

652

CAWSON R.A.

Gingival changes in Wegener's granulomatosis

Brit. Dent. J.

1965

118

30

CHATILLON J. RUTISHAUSER F. - MORARD J.C.

L'angéite de Wegener

Revue française d'études cliniques et biologiques

1956

N° 1

418

CHOMETTE et Coll.

Les lésions anatomiques de la maladie de Wegener

Archives d'anatomie pathologique 1969

CHURG J. and STRAUSS L.

Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and
P.A. nodosa.

Amer J. Path.

1951

27

277

CLARKE P.B.

Wegener's granulomatosis

Brit. J. Oral. Surg.

1964 I 205

COGAN D.G.

Conjunctival lesions in postarteritis nodosa and
Wegener's granulomatosis

Tr. Am Opht Soc.

1955 53 321

CONSTANTINE H.

Eye infections complicating granulomatosis of the lung

Med. Thorac.

1966 23 115

DEBAIN J.J.

Granulome malin de la face

Encyclopédie M.C. O.R.L.

DELLUC G. - ESCANDE J.P.

Le syndrome de Wegener

Gazette Médicale de France

1969 76 5 901

DE ORO G.A.

Wegener's granulomatosis

A.M.A. Arch. Derm.

1960 81 169

DRACHMAN D.A.

Neurological complications of Wegener's granulomatosis

Arch. Neurol. and Psych.

1963

8

145

DUPERRAT B.

Précis de Dermatologie

Masson Edit.

1959

367

DUPERRAT B. VERNEMOUNZE P. LOUVIER M.

Granulomatose de Wegener (à propos d'un cas avec lésions
de la littérature)

Bull et Mem. Soc. Medic. Hop PARIS

1964

115

209

DUPERRAT B., VERANNE J.F., LAMOTTE E., FRANCKE SCHIMM F.

Nouveau cas de syndrome de Wegener

Bull Soc. Fr. Dermato Syphil.

1967

74

758

EVANS W. and HALLEY B.W.

Wegener's granulomatosis Report of a patient surviving
four and half years.

J. Clin. Path.

1963

16

215

FAHEY J.L. LEONARD E. CHURG J. and GODMAN G.

Wegener's granulomatosis

Amer J. Med.

1954

17

168

FEDER B.H. SHRAMER J.H and INEDA T.S.

Large field radiotherapy in lethal midline granulomatosis.

Radiology 1963 81 293

FEIDMAN F. - FINK H. and GRUBZO Z.

Wegener's granulomatosis - Report of a case in a 13 year old girl

Amer J. Dis. Child. 1966 112 587

FELSON B.

Less familiar roentgen patterns of pulmonary granulomatizing granulomatosis (Wegener's syndrome)

Am. J. Roentgenol 1959 81 718

FIENBERG R.

Pathergic granulomatosis

AM. J. Med. 1955 19 829

FUTEMARI C. et CHIFFO S.

Granulome rhinogène de Wegener

LVI e Congrès Français O R L. PARIS

25 Oct. 1957

FRIED H.L LYNCH E.C. GREENBERG S.D.

A patient with granulomatosis exhibiting unusual clinical and morphological features

Am. J. of Med. 1954 37 311

HOLLANDER D. and MANNING R.T.

The use of Sulfapyridine in the treatment of Wegener's granulomatosis.

Ann. Intern. Med. 1967 67 393

KAPLAN S.R. HAYSLETT, CALABRESI

Treatment of advanced Wegener's granulomatosis with Aziothioprine and Daazomycin

New Engl. J. Med. 1968 278 239

KIRBY W.R., OLSEN A.H., DENTON H.C., BURNHAM E.C.

Wegener's granulomatosis. Report of two cases and brief review.

Arch. Intern. Med. (Chicago) 1961 108 169

KRAUS Z.

Cutaneous manifestations in Wegener's granulomatosis

Acta dermato Vener (stockholm) 1965 45 288

KOLIS J.C.

Tuberculous pseudomalignant lesions due to Wegener's granulomatosis

JAMA 1965 191 54

LEBAS F.

Les syndromes oculogranuleux (granulomatose de Wegener)

Bull. Soc. Belge Ophtalm. 1959 124 N° I 235

.../...

LEMOYNE J. DUPERRAT B. NOURY J.Y.

Voies respiratoires dans la maladie de Wegener

ANN. Otolaryng (PARIS) 1968 85 177

LEVINE H. MADDEN T.J.

Wegener's granulomatosis - Report of a case

AM; Heart J. 1957 53 632

LEAK D.

Acute Wegener's granulomatosis

Thorax 1967 22 437

LILIEQUIST B.

Wegener's granulomatosis - Report of a case

Angiology 1968 19 215

LINDHOLM H. and NILSSON S.

Wegener's granulomatosis ; a survey and a report of
cases

Acta rheumat. Scandinav 1958 4 102

LYNCH E.C.

Pulmonary cavitation in Wegener's granulomatosis

Amer J. Roentgen 1964 92 521

Mc CREA P.C.

Two unusual cases of Wegener's granulomatosis
with mitral stenosis and with Wegener's syndrome

Brit Heart J 1964 26 490

Mc DONALD J.B. EDWARDS R.W.

Wegener's granulomatosis A triad

J A M A

1960

173

I 205

MALCOMSON K.G.

Wegener's giant cell granulomatosis treated with
corticosteroid

J. Laryng

1966

80

640

MEDREA B.

~~Etiologie des Syndroms des Wegener-Granulomatose~~

Ann. Otolaryng (PARIS)

1965

82

63

MERRILL M.D.

Roentgentherapy in Wegener's granulomatosis
A case report

Amer J. Roentgenol

1961

85

96

MILLS C.F.

Wegener's granulomatosis

Brit J. DERM

1965

77

205

MORGAN A.D. and O' NEILL R.

The oral complications of polyarteritis and giant
cell granulomatosis

Oral Surg

1956

9

845

NICAUD P.

La périartérite noueuse

I Vol. Masson Edit

1946

NIELSEN K.

Wegener's granulomatosis . A survey and three cases

Acta Med. Scand.

1967

181

577

NORTON W.L. SUKIW and STRUNK S.

Corticosteroids and Anticollagen Therapy

Arch of Int. Méd.

1968

121

554

NOVAILHAT F.

Complications neurologiques de la maladie de Wegener

France Med.

1963

26

419

PAYRAU P. et BARBANCOU S.

Un cas de syndrome de Wegener avec nécrose sclérale bilatérale

Bull. Soc. Opht. Franc.

1960

10

576

REED

The histologic demonstration of collagen antibodies in Wegener's granulomatosis

Acta Derm. Vener.

1963

43

250

REEVES EH. DE GROAT A. CHAPMAN P.T.

Wegener's syndrome. Case with unusual features

Am. Rev. Resp. Dis.

1960

82

394

SANDLER and NIMAROFF

Pulmonary involuements in polyarteritis

Ann Ophtalmol

1963

77

76

SEVEL D.

granulomatosis and rhérimatoid arthritis.

Amer. J. Ophtal.

1967

63

250

SHARNOFF J.G. and SCHNEIDER L.

Wegener's granulomatosis

Amer. Rev. Resp. Dis

1962

86

555

SIGUIER F., BOURGEDIS R.

Rapport de la PAN avec le syndrome de Wegener

Maladies Vedettes

I Vol Masson Edit.

PARIS 1957

p. 150

SIRKA O.P.

Report of a case of Wegener's granulomatosis

Trans Ophtalm Soc. U.K.

1964

84

699

SOKOLOW R.A., RACH MONINOFF N. and KATNE H.D.

Allergic granulomatosis

Am J. Med.

1961

32

131

SPROUL E.

Wegener's and lethal midline granulomatosis

J A M A

1961

177

921

STERNBERG T.H., REYNOLDS J. and ZEILENCA R.H.

Pathergic granulomatosis. Report of two cases formerly designated Wegener's granulomatosis and malignant granuloma of the face

Arch. Dermato 1957 75 368

STRUBEN W.H.

Chronic laryngitis

Pract Oto Laryng (Basel) 1965 27 112

STRAATSMA B.R.

Ocular manifestations of Wegener's granulomatosis

Amer J. Ophtalm. 1957 44 789

STERN C.M., HOFFERAND A.V. and BRACH H.

The peripheral nerves and skeletal muscles in Wegener's granulomatosis. A clinicopathological study of four cases

Brain 1965 88

TOMA G.A.

Local and systemic manifestations of Wegener's granulomatosis

J. Laryng 1968 82

THOMAS A., DENNY, FLOYD

Studies on the generalised Schwartzmann reaction

J. Exper. Med. 1963 97 751

YARINGTON C.T.

Wegener's granulomatosis

Laryngoscope 1965 75 259

ZEEK P.M.

Periarteritis. A critical review

Am. J. Clin. Path 1952 22 777

